

PERSPECTIVAS EN MEDICINA

LA ACCION METABOLICA NEGATIVA DEL CATION SODIO *

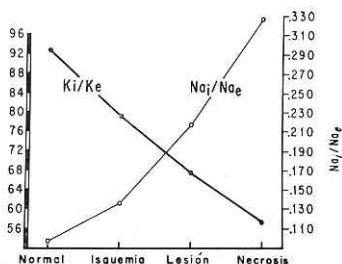
DEMETRIO SODI-PALLARES †

No hay duda que el fluir del tiempo va imprimiendo cambios químicos y morfológicos en las células y tejidos de nuestro organismo. Hay procesos que en condiciones normales son irreversibles; por ejemplo, la combustión de la glucosa hasta CO_2 y H_2O es un proceso irreversible y para que se repita dicha combustión, otra molécula de glucosa, diferente de la anterior, deberá ser utilizada. En contraste, las concentraciones de los iones inorgánicos, como el Na^+ y el K^+ , en el plasma sanguíneo y en el medio extracelular son, en condiciones normales, y, dentro de ciertos límites, invariantes respecto al tiempo. Se necesitan lapsos largos para observar cambios promedio de estas con-

centraciones en el medio intracelular. Hablaremos de estos últimos. Se ha demostrado¹ que durante el crecimiento disminuye el sodio y aumenta el potasio dentro de las células del músculo esquelético; mientras que durante el envejecimiento aumenta el sodio intracelular, lo que corre parejo con disminución del glucógeno muscular,² por lo que puede inferirse que también disminuye el K^+ intracelular. Se sabe además que en el séptimo decenio de la vida (entre los 60 y 70 años), el coeficiente respiratorio alcanza la cifra promedio de 0.827 que corresponde a una pérdida de 40 g. diarios de carbohidratos,¹ al par que se retienen 16 g. de grasa por día como promedio. La glucosa al metabolizarse determina un aumento en la entropía (sinónimo de desorganización) de 22 Kcal. por mol.^{3, 4} Si esta pérdida de carbohidratos

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, celebrada el 7 de junio de 1972.

† Académico titular. Instituto Nacional de Cardiología.



1. Aumento de la relación Na_i/Na_e y disminución de la relación K_i/K_e en los tejidos isquémico, de lesión y muerto del infarto miocárdico.

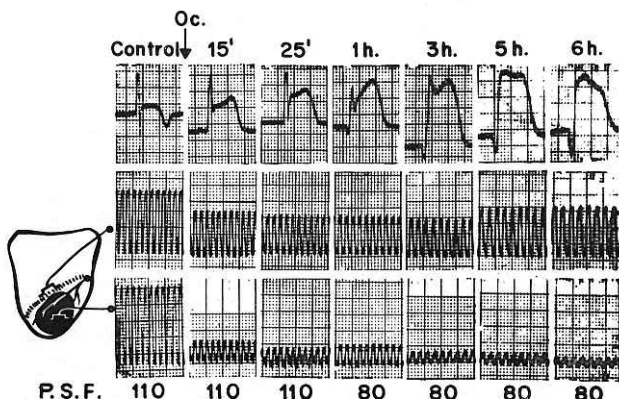
no está compensada por los procesos anabólicos, se presentará una pérdida de energía libre que a su vez determinará destrucción parcial de las macromoléculas coloidales intracelulares y abatimiento de los depósitos de glucógeno.¹ Concomi-

2. Disminución en la amplitud de la contracción muscular en el centro de un infarto del miocardio (hilera inferior). Esta alteración corre pareja con el aumento de las anomalías electrocardiográficas consecutivas a la hipoxia miocárdica derivada de la oclusión coronaria.

tantemente aumentará el sodio intracelular.

Tratemos ahora de correlacionar la síntesis proteica con el contenido del Na^+ intracelular. La primera^{5, 6} se ha medido por la cantidad de nitrógeno en gramos por kilogramo de agua.* En el feto, el N proteico intracelular del músculo esquelético es de 12.3 g., en el recién nacido sube a 25.7 g. y en el adulto a 40.5. El aumento porcentual es considerable. Al mismo tiempo, el sodio intracelular disminuye de 111.4 mEq/l. en el feto, a 74.7 en el recién nacido y a 28.7 en el adulto. Estos resultados son congruentes con la presencia indispensable de K^+ en la síntesis de los ácidos desoxi- y ribonucleico.⁷ Como el Na^+ y el K^+ son iones contrarios en muchos aspectos, incluyendo sus concentraciones intracelulares, al disminuir aquel, el último aumenta. Lo contrario también es cierto.

* El agua estuvo medida en g./kg. de tejido fresco.



Efecto entrópico del Na^+

La distribución de los iones a través de la membrana celular, puede describirse en función del cambio de energía libre estándar; ¹ por ejemplo, para el sodio y el potasio, la fórmula dada por Gibbs es:

$$\Delta G^\circ_{K, Na} = -RT \log_{10} \frac{K_i^+/K_e^+}{Na_i^+/Na_e^+}$$

De acuerdo con esta fórmula, el aumento del Na^+ intracelular disminuye el cambio de energía libre estándar, al aumentar el denominador; en tanto que el aumento del K^+ intracelular significa mayor cambio, al aumentar el numerador.

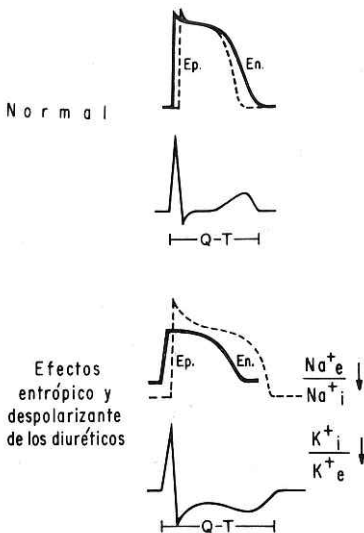
Hemos demostrado que en el infarto reciente del miocardio, aumenta la relación $\text{Na}_i^+/\text{Na}_e^+$ y disminuye $\text{K}_i^+/\text{K}_e^+$ progresivamente, de la periferia al centro del tejido infartado (fig. 1). El cambio de la energía libre estándar se abate considerablemente y ello se refleja en el fenómeno contráctil que disminuye paralelamente (fig. 2).

El aumento anormal y sostenido del sodio intracelular, corre probablemente parejo con las alteraciones siguientes:

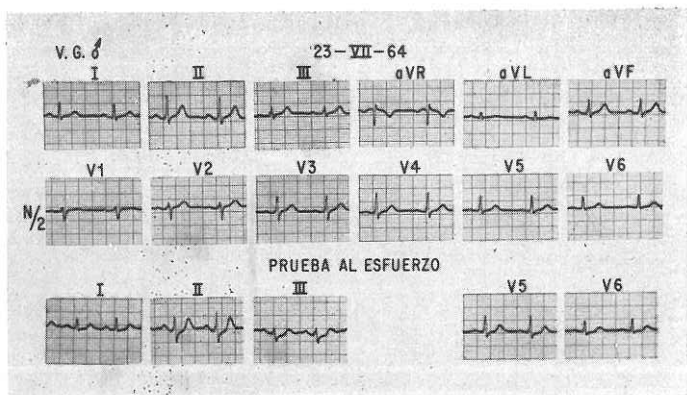
1. Disminución del K^+ intracelular.⁸
2. Disminución de la carga neta coloidal que determina la negatividad intracelular.¹
3. Inhibición de las ATPasas de la bomba de sodio.⁹
4. Supresión de los mecanismos de bomba.⁹
5. Degradación de los potenciales de acción, empezando con disminución del voltaje y de la primera derivada de la fase O.¹⁰
6. Como consecuencia de 5, retardo en la conducción del estímulo.¹⁰

7. Inhibición del ciclo de Krebs y de la fosforilación oxidativa.¹¹
8. Como consecuencia de 7, inhibición o suspensión de la combustión de las grasas.¹⁰
9. Aumento del ácido láctico y de la acidez intracelular.¹⁰
10. Disminución de las proteínas, lípidos y sustancias macromoleculares, como los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico.¹
11. En relación con 7, disminución de moléculas con alto poder energético: ATP, PC y otras.¹¹

Hasta aquí las principales alteraciones que nos hablan de la desorganización ce-



3. Relación de los potenciales de acción promedio del endocardio (En) y del epicardio (Ep) en condiciones normales (QT normal) y bajo los efectos entrópico y despolarizante de los diuréticos (QT largo y desnivel negativo de RS-T).



lular cuando aumenta anormalmente la relación $\text{Na}_i^+/\text{Na}_e^+$. Razón tuvimos cuando representamos a la entropía ⁵ de las fibras miocárdicas por el aumento de dicha relación.¹⁰

Si la situación no se corrige, de la desorganización metabólica y físico-química, se pasa a la destrucción de los organelos y de la estructura celular, tal como sucede en el centro del infarto miocárdico experimental.

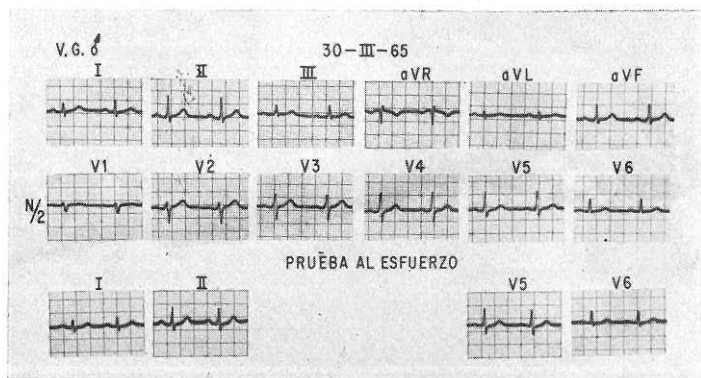
En 1945 ideé una dieta baja en sodio y alta en potasio, con la mira de sustituir el efecto agresor de los diuréticos. Hoy en día creemos que los diuréticos no solamente disminuyen el K^+ intracelular sino que aumentan el Na^+ intracelular en las fibras cardíacas. Esta posibilidad deriva de lo siguiente:

Los diuréticos disminuyen la magnitud y la velocidad de inscripción de la fase O del potencial de acción transmembrana (PAT) del subendocardio y alargan la fase 3 principalmente en el subepicardio (fig. 3). Esto se reconoce en el electrocardiograma, por aumento de la onda S,

4 Prueba al esfuerzo positiva (desnivel negativo de RS-T en D2 y D3) en un enfermo con dieta rica en sodio.

desnivel negativo de RS-T y alargamiento de QT en las derivaciones que reflejan el ventrículo izquierdo. Las características de la fase O son función ¹⁰ del $\log_n$ de $\text{Na}_e^+/\text{Na}_i^+$. La disminución del voltaje y de la velocidad de inscripción de la fase O del PAT denota que la relación $\text{Na}_e^+/\text{Na}_i^+$ se abate. Si el Na_e^+ es normal, los cambios eléctricos sugieren aumento del Na_i^+ . La fase 3 es a su vez función del $\log_n$ $\text{K}_i^+/\text{K}_e^+$. El alargamiento de dicha fase (QT largo), con K^+ extracelular normal o bajo, significa disminución del K_i^+ . Por otra parte Hodgkin ⁹ ha demostrado que siempre que se fuga el K^+ de la célula, entra el Na^+ , en proporción variable de 1×1 , 2×1 , ó 3×1 .

Nuestra experiencia nos ha llevado al abandono total o casi total de los diuréticos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En cambio, la dieta baja en sodio y alta en potasio que hemos preco-



5 El trazo corresponde al mismo paciente de la figura 4. Bajo la acción de la dieta baja en sodio y alta en potasio, la prueba al esfuerzo se normalizó.

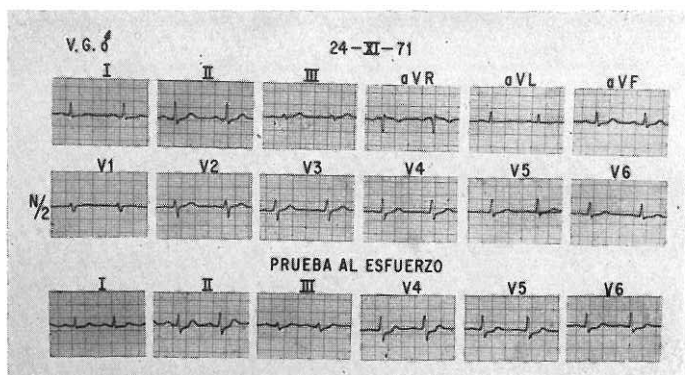
nizado, muestra efectos metabólicos favorables (anti-entrópicos) en condiciones diversas, cardíacas y extracardiacas.

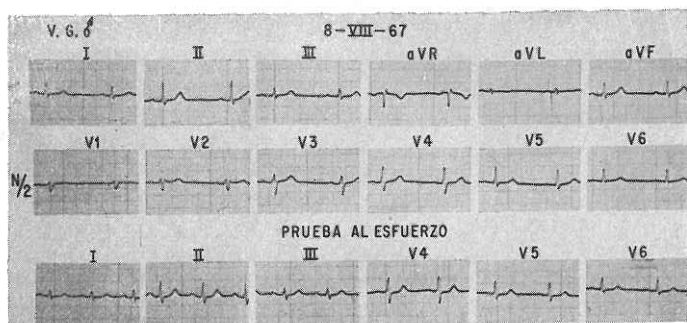
En la figura 4 se muestra la prueba al esfuerzo positiva de un enfermo con angina de pecho. La lesión subendocárdica

que aparece con el esfuerzo significa aumento de la relación Na_1^+/Na_e^+ y disminución de la relación K_1^+/K_e^+ . La dieta corrigió totalmente el cambio metabólico y eléctrico (fig. 5).

Cada vez que el enfermo olvidaba la dieta reaparecía el trastorno (fig. 6) para

6 El trazo es del mismo paciente que las dos figuras anteriores. La prueba al esfuerzo se vuelve positiva cuando el enfermo abandona la dieta.





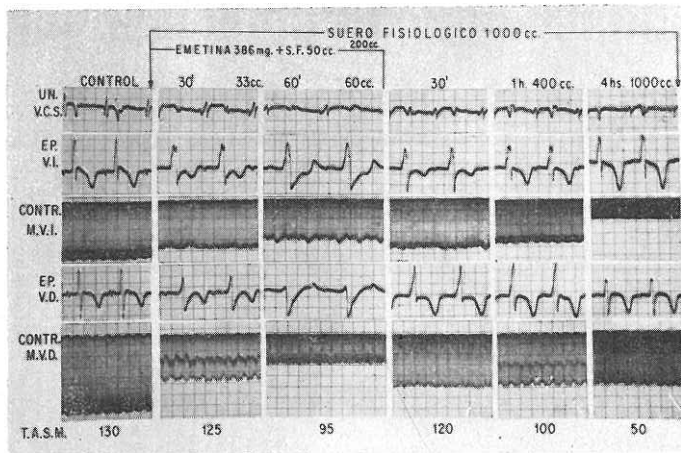
7 El trazo es del mismo paciente que las tres figuras anteriores. Otro electrocardiograma normal cuando el enfermo seguía la dieta.

desaparecer cuando el enfermo se disciplinaba (fig. 7).

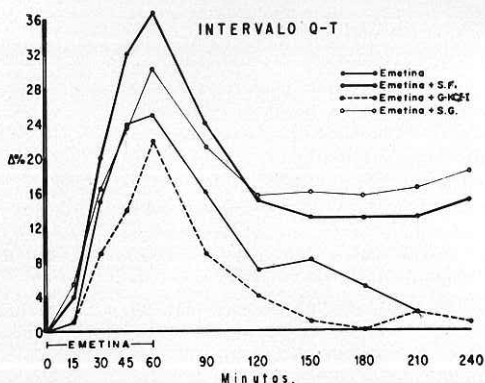
Los mismos resultados obtenemos prácticamente en todos nuestros enfermos agenosos. La mejoría aparece sin que hayamos actuado sobre el vaso coronario. Por

esta razón, llegamos a sugerir que la causa primordial de la llamada enfermedad

8 Trazos correspondientes a un perro sujeto a la acción de emetina y de suero fisiológico. La emetina disminuyó la amplitud de la contracción del ventrículo izquierdo (M.V.I.) y del ventrículo derecho (M.V.D.). A los 30 minutos después de suspender la solución con emetina, la amplitud de la contracción se recuperó parcialmente. La solución salina sin emetina continuó por 4 horas y determinó reducción importante en la amplitud de la contracción.



9 El alargamiento del intervalo QT bajo la acción tóxica de la emetina es de 24 por ciento como promedio. El QT se alarga 37 por ciento cuando la emetina se asocia a suero salino.



coronaria es metabólica.¹⁰ En favor de este punto de vista, están también las cada vez más numerosas publicaciones de enfermos con angor, alteraciones eléctricas características de la llamada insuficiencia coronaria y con coronariografías normales.^{12, 13, 14}

En el Departamento de Electrocardiografía, De Micheli, estudió 40 perros intoxicados con emetina (20 mg./kg.) diluida en 50 ml. de suero fisiológico, solución que pasó en 60 minutos. Los perros continuaron recibiendo suero fisiológico sin emetina por un lapso de 5 horas.

Obsérvese en la figura 8 que al pasar la solución con emetina, disminuye importantemente la amplitud de la contracción en ambos ventrículos. Al suspender la solución con emetina, se recupera considerablemente la amplitud de la contracción, en 30 minutos, aproximadamente; sin embargo, el efecto entrópico del sodio sin emetina se manifiesta a las 4 horas, cuando la amplitud de la contracción disminuye considerablemente en el ventrículo izquierdo.

En estos experimentos el efecto desorganizador del sodio se hace muy aparente en fibras miocárdicas previamente dañadas por la emetina; no obstante, su acción entrópica es independiente de la emetina. En efecto, estudiando el alargamiento del espacio QT en el electrocardiograma, al intoxicar a los perros con emetina, se observa (fig. 9) que la emetina sola, alarga la sístole eléctrica ventricular en un 24 por ciento y que al asociarla a la solución salina, el alargamiento alcanza 37 por ciento. No hay que olvidar que un espacio QT largo implica disminución de la relación K_1^+/K_e^+ y consecuentemente aumento de Na_1^+/Na_e^+ .

Comentario final

Empezamos a sufrir, mis colaboradores y yo, dificultades de índole diversa cuando les hicimos notar a los cardiólogos que la terapéutica médica en cardiología era agresora en esencia, al aumentar el sodio y disminuir el potasio intracelulares, aumentar la entropía, inhibir el metabolis-

mo, favorecer el daño miocárdico y actuar en forma similar a las enfermedades cardíacas. Los diuréticos, los antiarrítmicos, los tonicardíacos tal como se prescriben hoy en día, los corticoides, las catecolaminas, los hipotensores, la misma dieta hipocolesterolémica que es rica en sodio, toda esta terapéutica de la que los cardiólogos se sienten orgullosos, se derrumbó para nuestro grupo cuando descubrimos sus efectos antimetabólicos y entrópicos.

Hubo cardiólogos mexicanos y extranjeros, que se sintieron agredidos, sin estudiar a fondo las razones de nuestro decir. ¿Cómo se atrevía un grupo de electrocardiografistas a romper con la tradición gloriosa que nació con Withering? No deben olvidar dos respectos principales. Uno, que la entropía eléctrica, en cuyo reconocimiento somos expertos, es la manifestación primera de una entropía que se proyecta en la contracción, en el metabolismo y en la estructura celular. El otro respecto que también olvidaron es relativo a la filosofía científica. No hay en ciencia verdades absolutas ya que derivan solamente de la correlación racional de nuestra experiencia, correlación que representamos en forma de modelos, tan efímeros y cambiantes como las aguas del río heraclítico o como la filosofía del No-ser.

REFERENCIAS

1. Joseph, N. R.: *Physical chemistry of aging*. Basilea, S. Karger, 1971.
2. Friedman, S. M.; Sreter, F. A. y Friedman,

- C. L.: *The distribution of water, sodium and potassium in the aged rat: a pattern of adrenal preponderance*. Gerontologia, 7:44, 1963.
3. Prigogine, I. y Defay, R.: *Chemical thermodynamics*. Nueva York, Wiley & Co. 1962.
4. Parks, G. S. y Huffmann, H. M.: *The free energies of some organic compounds*. Amer. Chem. Soc. Monograph. Nueva York, Reinhold, 1932.
5. Dickerson, J. W. T. y Widdowson, E. M.: *Chemical changes in skeletal muscle during development*. Biochem. J. 74:247, 1960.
6. Widdowson, E. M. y Dickerson, J. W. T.: *Chemical composition of the body*. En: Comar, C. L. y F. Bronner, F. (Eds.): *Mineral metabolism*. Nueva York, Academic Press, 1964. Vol. 2A.
7. Lehninger, A. L.: *Biochemistry*. Nueva York, Worth Publishers, Inc. 1971.
8. Sodi-Pallares, D.; Bisteni, A.; Medrano, G. A.; De Michelli, A.; Ponce de León, J., Calva, E.; Fishleder, B.; Testelli, M. R. y Miller, B. L.: *The polarizing treatment in cardiovascular conditions. Experimental basis and clinical applications*. En: *Electrolytes and cardiovascular disease*. Bajuz, E. (Ed.). Basilea, S. Karger, 1966. Vol. 2, p. 198.
9. Davson, H.: *A textbook of general physiology*. Londres, J. and A. Churchill Ltd. 1960.
10. Sodi-Pallares, D.; Medrano, G. A.; Bisteni, A. y Ponce de León, J.: *Deductive and poly-parametric electrocardiography*. México, Instituto Nacional de Cardiología. 1970.
11. Calva, E.; Mújica, A.; Bisteni, A. y Sodi-Pallares, D.: *Oxidative phosphorylation in cardiac infarct. Effect of glucose-KCl-insulin solution*. Amer. J. Physiol. 209:371, 1965.
12. Neill, W. A.; Judkins, M. P.; Dhindsa, D. S.; Metcalfe, J.; Kassebaum, D. G.; y Klosser, F. E.: *Clinically suspect ischemic heart disease not corroborated by demonstrable coronary artery disease. Physiologic investigations and clinical course*. Amer. J. Cardiol. 29:171, 1972.
13. Eliot, R. S. y Bratt, G.: *The paradox of myocardial ischemia and necrosis in young women with normal coronary arteriograms. Relation to abnormal hemoglobin-oxygen dissociation*. Amer. J. Cardiol. 23:633, 1969.
14. Campean, L.; Lesperance, J.; Bourassa, M. G. y Ashekian, P. B.: *Myocardial infarction without obstructive disease at coronary arteriography*. Canad. Med. Ass. J. 99:837, 1968.